



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets³ : A61K 9/52, 31/22</p>	A1	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 82/ 01649</p> <p>(43) Date de publication internationale: 27 mai 1982 (27.05.82)</p>																														
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR81/00148</p> <p>(22) Date de dépôt international: 18 novembre 1981 (18.11.81)</p> <p>(31) Numéro de la demande prioritaire: 80/24568</p> <p>(32) Date de priorité: 19 novembre 1980 (19.11.80)</p> <p>(33) Pays de priorité: FR</p> <p>(71) Déposant: DESHORS [FR/FR]; 38 bis, Rue d'Artois, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(71)(72) Déposant et Inventeur: LARUELLE, Claude [FR/FR]; Avenue Bellevue, F-06270 Villeneuve Loubet (FR).</p> <p>(74) Mandataire: PINGUET, André; Capri, 21 bis, avenue Mozart, F-75016 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AT, CH, DE, FR (brevet européen), GB, LU, NL.</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avec revendications modifiées.</i></p>																														
<p>(54) Title: NEW GALENIC PREPARATION OF PHENOFIBRATE, METHOD FOR THE OBTENTION THEREOF, ITS APPLICATION AS A MEDICINE</p> <p>(54) Titre: NOUVELLE FORME GALENIQUE DU FÉNOFIBRATE, SON PROCÉDÉ D'OBTENTION, SON APPLICATION COMME MÉDICAMENT</p>																																
<p>(57) Abstract</p> <div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="flex: 1; padding-right: 10px;"> <p>The medicine is formed with granules, each of them being comprised of a neutral core (saccharose + starch) covered with a first layer of phenofibrate admixed with an excipient, and with a second microporous outer layer of an edible polymer. The daily administration of one capsule of 250 mg instead of three doses of 100 mg allows to reduce the dosing and the number of administrations due to the progressive and retarded release of the phenofibrate. A minimum dose is maintained in the blood, high temporary concentrations are avoided and the total ingested quantity is reduced.</p> </div> <div style="flex: 2;"> <table border="1" style="margin-top: 10px; font-size: small;"> <caption>Approximate data points from the graph</caption> <thead> <tr> <th>Day</th> <th>Time</th> <th>Concentration</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td rowspan="4">11^e jour</td><td>8</td><td>4.0</td></tr> <tr><td>12</td><td>9.0</td></tr> <tr><td>16</td><td>6.0</td></tr> <tr><td>20</td><td>5.0</td></tr> <tr><td rowspan="4">12^e jour</td><td>8</td><td>4.0</td></tr> <tr><td>12</td><td>8.5</td></tr> <tr><td>16</td><td>6.5</td></tr> <tr><td>20</td><td>5.5</td></tr> <tr><td rowspan="4">13^e jour</td><td>8</td><td>3.5</td></tr> <tr><td>12</td><td>8.5</td></tr> <tr><td>16</td><td>6.0</td></tr> <tr><td>20</td><td>4.5</td></tr> </tbody> </table> </div> </div>			Day	Time	Concentration	11 ^e jour	8	4.0	12	9.0	16	6.0	20	5.0	12 ^e jour	8	4.0	12	8.5	16	6.5	20	5.5	13 ^e jour	8	3.5	12	8.5	16	6.0	20	4.5
Day	Time	Concentration																														
11 ^e jour	8	4.0																														
	12	9.0																														
	16	6.0																														
	20	5.0																														
12 ^e jour	8	4.0																														
	12	8.5																														
	16	6.5																														
	20	5.5																														
13 ^e jour	8	3.5																														
	12	8.5																														
	16	6.0																														
	20	4.5																														
<p>(57) Abrégé</p> <p>Le médicament est formé de granules constituées chacune d'un noyau neutre (saccharose + amidon) recouvert d'une première couche de fénofibrate en mélange avec un excipient, et d'une deuxième couche extérieure microporeuse d'un polymère comestible. L'administration d'une gélule de 250 mg par jour au lieu de trois prises de 100 mg permet ainsi de réduire le dosage et le nombre d'administrations grâce à la libération progressive et retardée du fénofibrate. On maintient une dose minimale dans le sang, on évite les fortes concentrations temporaires, et on réduit la quantité totale ingérée.</p>																																

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

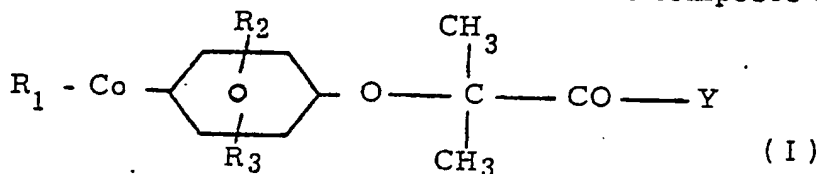
AT	Autriche	KP	République populaire démocratique de Corée
AL	Australie	LI	Liechtenstein
BR	Brésil	LU	Luxembourg
CF	République Centrafricaine	MC	Monaco
CG	Congo	MG	Madagascar
CH	Suisse	MW	Malawi
CM	Cameroun	NL	Pays-Bas
DE	Allemagne, République fédérale d'	NO	Norvège
DK	Danemark	RO	Roumanie
FI	Finlande	SE	Suède
FR	France	SN	Sénégal
GA	Gabon	SU	Union soviétique
GB	Royaume-Uni	TD	Tchad
HU	Hongrie	TG	Togo
JP	Japon	US	Etats-Unis d'Amérique

- 1 -

Nouvelle forme galénique du fénofibrate, son procédé d'obtention,
son application comme médicament.

La présente invention concerne une nouvelle forme galénique du fénofibrate (DCI) et/ou de ses dérivés, son procédé d'obtention et les médicaments comprenant cette forme.

On rappelle que le fénofibrate est le para-(4-chlorobenzoyl)-phénoxyisobutyrate d'isopropyle. Dans la présente demande, on désigne par l'expression "fénofibrate et ses dérivés" les composés de formule I



dans laquelle R_1 représente un groupement phényle ou un groupement phényle substitué par un ou plusieurs $-CH_3$, CF_3 ou halogènes (notamment fluor, chlore ou brome),

R_2 et R_3 représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou d'halogène (de préférence fluor, chlore ou brome), un groupement alkyle ou alkoxy ayant 1 à 5 C ou un groupement $-CF_3$, $-SCH_3$, $-SOCH_3$, $-SO_2CH_3$ ou $-OH$, et

Y représente un groupement $-OH$, un groupement alkoxy inférieur, de préférence en $C_1 - C_4$, un groupement $-NR_4R_5$, un groupement $-NHCH_2CH_2NR_4R_5$ ou un groupement $-O$ -alkylène- $-NR_4R_5$, l'alkylène ayant notamment 2 à 6 atomes de carbone R_4 et R_5 , identiques ou différents, représentant chacun un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en $C_1 - C_5$, un groupement cycloalkyle en $C_3 - C_7$, de préférence en $C_5 - C_6$, un groupe aryle ou aryle substitué sur le reste aromatique par un ou plusieurs groupements halogènes, méthyle ou $-CF_3$,

ou bien R_4 et R_5 forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, soit un groupe n-hétérocyclique ayant 5 à 7 sommets pouvant renfermer un second hétéroatome choisi parmi N, O et S, et pouvant être substitué, soit un reste amide dérivé de la lysine ou de



cystéine.

Bien entendu, l'expression fénofibrate et ses dérivés" englobe en outre les sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables, susceptibles d'être obtenus au départ des composés de formule I.

5 Les composés de formule I, ainsi que ces sels d'addition, sont connus et décrits notamment par le brevet français 69 39954 (No. de publication 2.035.821) et son certificat d'addition 72 361 65 (No. de publication 2.157.853).

10 On sait que le fénofibrate est utilisé pour le traitement des hyperlipidémies, hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies endogènes de l'adulte. Ainsi, on peut observer chez l'homme soumis à un traitement par le fénofibrate, à raison de 300 à 400 mg par jour, une réduction de la cholestérolémie de 20 à 25% et une réduction de la triglycéridémie de 40 à 50%.

15 Cette action significative se manifeste dès le premier mois de traitement et persiste après 30 mois de traitement.

En raison de leur fréquence (4 à 5 % de la population) et de leur rôle dans la genèse de l'artériosclérose, les hyperlipidémies contribuent à l'augmentation du risque statistique d'accident vasculaire, en particulier coronarien.

20 D'une manière générale, le traitement des hyperlipidémies par le fénofibrate constitue un traitement symptomatique à long terme non dénué de risques.

25 Dans un article intitulé "Drug Plasma Levels and Hypocholesterolemic Effect of Fenofibrate in Patients with Type IIa Hyperlipoproteinemia", publié dans la revue "Current Therapeutic Research", vol. 26, No. 3, sept. 1979, les auteurs P. Drouin, L. Méjean, D. Lambert, J. P. Sauvanet, et G. Derby, de l'Université de Nancy I, Inserm U. 59, et C. Tourne et E. Wulfert du Centre de Recherches des Laboratoires Fournier à Dijon, disent : "...l'effet hypocholestérolémiant du fénofibrate est démontré avec des taux plasmatiques allant de moins de 5 μ g/ml jusqu'à 35 μ g/ml..." et on peut lire un peu plus



- 3 -

loin : ... "En regard des incertitudes des réactions défavorables dans les traitements à long terme, les cliniciens doivent établir et maintenir le taux plasmatique le plus bas compatible avec un effet thérapeutique optimal. Dans le cas du fénofibrate, il est évident que les taux plasmatiques circulant ne doivent pas dépasser 10 $\mu\text{g/ml}$.

En particulier, on a pu relever des cas d'atteinte hépatique, de troubles digestifs et intestinaux.

En outre, le risque de lithiase biliaire induit par la prise de fénofibrate n'est pas à exclure.

Il était donc utile de chercher à réduire les doses administrées.

Usuellement, le fénofibrate est présenté sous forme de gélules dosées à 100 mg de principe actif : la posologie journalière moyenne est de 300 à 400 mg, parfois 600 mg.

La présente invention a pour objet une nouvelle forme galénique permettant de réduire le dosage et le nombre d'administrations grâce à la libération progressive et retardée de fénofibrate et/ou de ses dérivés. Cette forme est remarquable en ce qu'elle est constituée par des granules comprenant une âme neutre constituée d'un grain d'un excipient inerte comprenant au moins un constituant choisi parmi le saccharose et le lactose, éventuellement en mélange avec de l'amidon, ladite âme neutre étant revêtue d'une première couche contenant le fénofibrate et/ou ses dérivés en mélange avec un excipient pour la première couche comprenant au moins un premier constituant choisi parmi le talc, la silice et leurs mélanges, et un second constituant qui est l'acide stéarique, puis d'une seconde couche, ou couche externe, constituée par une enveloppe microporeuse comprenant au moins un polymère compatible avec l'administration par voie orale.

Dans un mode de réalisation particulier, l'âme neutre est constituée par du saccharose, du lactose ou leurs mélanges.

Parmi les polymères compatibles avec l'administration orale, on citera notamment les polymères naturels et/ou synthétiques



- 4 -

appartenant à la classe constituée par la gomme laque, la gomme
arabique, la gélatine des éthers ou esters de cellulose tels que l'éthyl-
cellulose, l'acétophtalate de cellulose ou le triacétate de cellulose, le
polyoxyéthylèneglycol, les polyméthacrylates, les copolymères styrène
5 - acrylonitrile et le polyvinyl pyrrolidone, en enveloppes successives.

Selon un autre mode de réalisation particuliers, l'âme
neutre peut être un mélange comprenant de 20 à 60% en poids de sac-
charose et/ou de lactose et de 1 à 40% en poids d'amidon. Ces pro-
portions sont exprimées par rapport au poids total de la nouvelle forme
10 galénique.

Selon une forme de réalisation de l'invention, la nouvelle
forme galénique contient de 0,01 à 1 % environ, et en particulier de
0,1 à 0,5 % en poids, d'acide stéarique, de 5 à 15% en poids de talc
et de 2 à 10 % en poids de silice desséchante. En outre, l'âme neutre
15 peut comprendre des adsorbats de fénibrate et/ou ses dérivés.

Généralement, la nouvelle forme galénique telle que définie
précédemment contient par rapport à son poids total, de 25 à 55% envi-
ron en poids de fénofibrate et/ou de ses dérivés, et de 2 à 10 % environ
en poids de polymère constituant la couche externe, le reste étant
20 constitué par les autres excipients inertes, présents par exemple dans
une proportion de 40 à 70% environ.

Par rapport au poids total, l'âme neutre représente géné-
ralement de 15 à 60 %.

Généralement, le grain constituant l'âme neutre a des
25 dimensions de l'ordre de 0,1 à 0,5 mm, et les — granules, objet
de l'invention, ont des dimensions n'excédant pas 2 mm environ, ces
dimensions variant par exemple de 1 mm à 2 mm dans la plupart des
cas.

Il convient de remarquer que la première couche, telle
30 que définie ci-dessus, peut être elle-même composée de plusieurs
sous-couches (généralement pas plus de 4) obtenues par applications
successives de fénofibrate et/ou de ses dérivés et du ou des excipients



- 5 -

pour ladite première couche.

Bien entendu, l'invention n'est pas limitée à des granules ayant des proportions déterminées de polymère ou un nombre déterminé desdites sous-couches, car un des intérêts de la nouvelle forme de

5 l'invention est de réaliser un médicament ayant un effet retard contrôlé par le mélange de granules ayant différentes vitesses de libération de fénofibrate et/ou de ses dérivés.

L'invention a également pour objet un procédé d'obtention de la nouvelle forme galénique remarquable en ce qu'on prépare au

10 préalable par granulation, les—— granules neutres, qu'on les sèche et les tamise, qu'on imprègne ces—— granules avec une solution de fénofibrate et/ou de ses dérivés, qu'on enrobe ensuite lesdits granules avec ledit excipient pour la première couche, qu'on répète, si désiré, les opérations d'imprégnation de fénofibrate et d'enrobage,

15 puis qu'on forme l'enveloppe microporeuse par revêtement à l'aide dudit polymère en solution dans un solvant.

Pour le fénofibrate et le polymère, on utilise notamment un solvant organique pharmaceutiquement acceptable, tel que l'éthane ou l'acétone.

20 De plus, la présente invention a pour objet des médicaments comprenant la nouvelle forme d'administration du fénofibrate et/ou de ses dérivés, sous forme de granules actifs éventuellement mélangés à des granules neutres non enrobés de polymère afin d'obtenir une concentration prédéterminée en fénofibrate et/ou de ses dérivés,

25 cet ensemble de granules étant présenté sous forme de gélules, de comprimés, de suppositoires, de sirop, de granulés ou de poudre.

L'ensemble des caractéristiques et avantages de l'invention seront mieux compris par l'homme de l'art en se référant à la description qui va suivre de modes de réalisation particuliers pris

30 à titre d'exemples non limitatifs de la nouvelle forme galénique, de son procédé et de ses applications thérapeutiques, en particulier en relation avec les contrôles pharmacologiques et cliniques effectués



- 6 -

en utilisant la nouvelle forme galénique.

Exemple de Préparation de la Nouvelle Forme Galénique

On indique ci-après un exemple de fabrication correspondant à 100 000 gélules dosées à 250 mg.

5 1) Formule de fabrication

. Fénofibrate..... 25 kg
 . Saccharose, amidon, gomme laque, talc, silice
 desséchante, acide stéarique..... 27,5 kg
 . Alcool éthylique absolu..... q s

10 Les proportions des divers excipients sont les suivantes :

- saccharose..... 13 kg
 - amidon..... 6 kg
 - talc..... 3,5 kg
 - silice..... 2,5 kg
 15 - acide stéarique..... 0,5 kg
 - gomme laque..... 2 kg

On mélange et granule l'amidon de maïs et le saccharose puis on tamise et on turbine longuement les grains de façon à les rendre parfaitement sphériques. On tamise à nouveau et on sèche parfaitement.

Dans un mélangeur en acier inoxydable, on projette sur les âmes neutres ainsi obtenues, une solution alcoolique de fénofibrate.

On réalise ensuite la première couche en incorporant à ces granules une partie du mélange des autres excipients (à l'exception de la gomme laque) puis on recommence la pulvérisation de fénofibrate, cet enrobage étant recommencé plusieurs fois avec tamisage et séchage si nécessaire entre chaque sous-couche.

Lorsque la première couche contenant le principe actif est terminée, on réalise la couche extérieure microporeuse, en projetant sur les granules la gomme laque en solution dans l'alcool éthylique absolu, en quantité suffisante pour imprégner l'ensemble des granules.

On sèche ensuite soigneusement en éliminant l'alcool éthylique



- 7 -

restant, on tamise à nouveau et on contrôle comme ci-après le titre des granules obtenus avant de mettre en gélules, après avoir ajusté éventuellement le titrage par addition et homogénéisé avec des granules neutres pour arriver au titrage désiré.

5 En opérant de façon analogue à celle décrite dans l'exemple précédent, on a préparé des granules selon l'invention en remplaçant la gomme laque par la polyvinylpyrrolidane ou par un polyméthacrylate.

On a également préparé des granules selon l'invention dans
10 lesquels l'âme neutre est exclusivement constituée de saccharose ou de lactose.

Mesure de la Libération du Fénofibrate

Avec les granules de l'invention, on peut par exemple assurer une libération retardée de fénofibrate théorique :

- 15 . 1ère heure : libération égale à 40 %
 . 4è heure : libération égale à 80 %
 . 8è heure : libération égale à 100 %

Pour contrôler cette caractéristique, on utilise un appareil à délitage dans lequel on met en contact une quantité de granules correspondant à environ 250 mg de principe actif avec des liquides artificiels,
20 l'appareil permettant de maintenir une agitation constante et une température constante de $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ C. Les liquides artificiels sont des solutions tamponnées à pH successifs utilisées selon le schéma ci-dessous.

25	Période	Solutions	Temps de libération	pH	% de principe actif
	1	25 ml liquide gastrique	1 h (1e heure)	1,5	40%
	2	25 ml liquide intestinal	1 h (2e heure)	4,5	> 40%
	3	25 ml liquide intestinal	2 h (3&4è heu)	6,9	80%
30	4	25 ml liquide intestinal	2 h (5&6 heur)	6,9	> 80%
	5	25 ml liquide intestinal	2 h (7&8è heu)	7,2	100%



Mesure de Biodisponibilité de la Nouvelle Présentation

Afin de préciser l'intérêt pratique de la nouvelle présentation galénique, il est indispensable de vérifier que la mise à disposition du fénofibrate par la nouvelle présentation conduit à un taux plasmatique d'acide fénofibrique, chez l'homme ayant une signification thérapeutique.

Dans le cadre de la présente invention, il était donc nécessaire de vérifier la bioéquivalence de la forme connue et de la nouvelle présentation et d'effectuer une étude pharmacocinétique.

La technique de dosage selon Desager (Journal of Chromatography, 1978, p. 160-64) du métabolite principal, l'acide fénofibrique, utilise la chromatographie liquide à haute pression : l'étalon interne étant l'acide cloribrique, métabolite principal du clofibrate (DCI).

Selon Desager (Int. J. Clin. Pharmacology - 1978 - p. 570-74) un traitement au long cours par le fénofibrate à raison de 300 à 600 mg par jour en 3 à 6 prises conduit à une concentration à l'équilibre du métabolite actif voisine de 10 microgrammes par litre de plasma.

Toutefois, comme cela a été rappelé ci-dessus, il est établi que l'activité thérapeutique du fénofibrate est obtenue lorsque la concentration à l'équilibre se situe dans l'intervalle 5 à 10 microgrammes par litre de plasma.

Ce résultat à l'équilibre est obtenu par la forme galénique nouvelle du fénofibrate présenté en granules lorsque la concentration est de 200 à 300 mg, préférentiellement 250 mg, de principe actif.

Des tests ont été pratiqués sur sept sujets. Les sujets ont ingéré chaque matin à 8h une gélule de 250 mg de fénofibrate retard selon l'invention. Les analyses ont été pratiquées à partir du onzième jour et ont donné les résultats suivants (moyenne des 7 sujets) :

11 ^e jour	8 heures	3,88 μ g/ml
	9 heures	4,25 "
	10 "	6,25 "
	11 "	6,95 "



- 9 -

5	11è jour	12 heures	7,76 $\mu\text{g/ml}$
		13 "	8,9 "
		14 "	8,83 "
		16 "	8,15 "
		18 "	7,5 "
10	12è jour	20 "	5,8 "
		8 heures	3,95 $\mu\text{g/ml}$
		12 "	8,46 "
		20 "	6,57 "
		8 heures	3,43 $\mu\text{g/ml}$
	13è jour	12 "	8,43 "
		20 "	5,76 "

Ces résultats sont rassemblés sur le graphique donné en annexe à la présente description. Pour le 12è et le 13è jour, la courbe est simplifiée en raison du moindre nombre de relevés. On constate un bon étalement dans le temps du taux plasmatique circulant. Le taux ne dépasse pas 10 $\mu\text{g/ml}$ et ne descend pas en-dessous de 3,5. En particulier, dans la journée, le taux reste au-dessus de 6, de 8 h à 20 heures.

La nouvelle forme galénique permet donc d'obtenir, avec une seule prise quotidienne et une diminution notable de la quantité de principe actif ingéré, un effet préférable à celui obtenu à l'aide des traitements classiques.

Par conséquent, on peut affirmer que la nouvelle forme galénique conduit à un nouveau médicament, remarquable, d'un maniement plus aisé et dont les effets secondaires liés à son utilisation sont diminués.

Bien entendu, l'homme de l'art pourra trouver d'autres avantages et variantes de l'invention, en particulier en ce qui concerne le procédé d'obtention des granules ou les modifications de dosage, sans pour cela sortir du cadre et de la portée de la présente invention.



- 10 -

REVENDEICATIONS

1. Nouvelle forme galénique du fénofibrate et/ou de ses dérivés,
caractérisé en ce qu'elle est constituée par des granules compre-
5 nant une âme neutre constituée d'un grain d'un excipient inerte
 comprenant au moins un constituant choisi parmi le saccharose et
 le lactose, éventuellement en mélange avec de l'amidon, ladite âme
 neutre étant revêtue d'une première couche contenant le fénofibrate
 et/ou ses dérivés en mélange avec un excipient pour la première
10 couche comprenant au moins un premier constituant choisi parmi
 le talc, la silice et leurs mélanges, et un second constituant qui
 est l'acide stéarique, puis d'une seconde couche, ou couche externe
 constituée par une enveloppe microporeuse comprenant au moins
 un polymère compatible avec l'administration par voie orale.
15
2. Nouvelle forme galénique selon la revendication 1, caractérisé en ce
 que ledit polymère appartient à la classe constituée par la gomme
 laque, la gomme arabique, la gélatine, les éthers et esters de
 cellulose, tels que l'éthylcellulose, l'acétophtalate de cellulose
20 ou le triacétate de cellulose, le polyéthylèneglycol, les poly-méthacrylates,
 les copolymères styrène-acrylonitrite et la polyvinylpyrrolidone.
3. Nouvelle forme galénique selon une des revendications 1 ou 2,
25 caractérisée en ce que ledit polymère représente une proportion
 en poids variant de 2 à 10 % environ.
4. Nouvelle forme galénique selon une des revendications précédentes,
 caractérisée en ce qu'elle contient environ de 25 à 55 % de fénofibrate et/ou de ses dérivés.
30
5. Nouvelle forme galénique selon une des revendications précédentes,



- 11 -

caractérisée en ce que les excipients autres que le polymère, représentent de 40 à 70 % en poids environ.

- 5 6. Nouvelle forme selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'ame neutre représente 15 à 60 % du poids total.
- 10 7. Nouvelle forme selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la première couche contient en poids de 5 à 15 % de talc, de 2 à 10 % de silice et de 0,01 à 1 % d'acide stéarique, par rapport au poids total de la composition.
- 15 8. Nouvelle forme selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'ame neutre comprend des adsorbats de fénofibrate et/ou de ses dérivés.
- 20 9. Procédé d'obtention de la nouvelle forme galénique selon une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on prépare au préalable par granulation les granules neutres, qu'on les sèche et les tamise, qu'on imprègne ces — granules avec une solution de fénofibrate et/ou de ses dérivés, qu'on enrobe ensuite lesdits — granules avec ledit excipient pour la première couche, qu'on répète, si désiré, les opérations d'imprégnation de fénofibrate et d'enrobage, puis qu'on forme l'enveloppe microporeuse par revêtement à l'aide dudit polymère en solution dans un solvant.
- 25 10. Médicaments caractérisés en ce qu'ils comprennent la nouvelle forme galénique d'administration du fénofibrate et/ou de ses dérivés sous forme de granules conformes à une des revendications 1 à 8, les dits granules étant éventuellement mélangés avec
- 30 granules neutres non enrobés de polymère afin d'obtenir une concentration prédéterminée en fénofibrate et/ou de ses dérivés.



- 12 -

11. Médicaments selon la revendication 10, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme de gélules contenant 200 à 300 mg de fénofibrate.
- 5 12. Médicaments selon la revendication 10, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous forme de comprimés, de suppositoires, de sirop, de granulés, ou de poudre.



REVENDEICATIONS MODIFIEES
(reçues par le Bureau international le 16 avril 1982 (16.04.82))

1. Nouvelle forme galénique du fénofibrate et/ou de ses dérivés, caractérisée en ce qu'elle est constituée par des granules comprenant chacune une âme neutre constituée d'un grain d'un excipient inerte, représentant 15 à 60% du poids total et comprenant au moins un constituant choisi parmi le saccharose et le lactose, éventuellement en mélange avec de l'amidon, ladite âme neutre étant revêtue d'une première couche contenant le fénofibrate et/ou ses dérivés représentant 25 à 55% du poids total en mélange avec un excipient pour la première couche comprenant au moins un premier constituant choisi parmi le talc, la silice et leurs mélanges, et un second constituant qui est l'acide stéarique, puis d'une seconde couche, ou couche externe constituée par une enveloppe microporeuse comprenant au moins un polymère compatible avec l'administration par voie orale, représentant une proportion en poids variant de 2 à 10% environ, appartenant à la classe constituée par la gomme laque, la gomme arabique, la gélatine, les éthers et esters de cellulose, tels que l'éthylcellulose, l'acétophthalate de cellulose ou le triacétate de cellulose, le polyéthylèneglycol, les poly-méthacrylates, les copolymères styrène-acrylonitrite et le polyvinyl-pyrrolidone, les excipients autres que le polymère, représentant de 40 à 70% en poids environ.
2. Nouvelle forme selon la revendication 1, caractérisée en ce que la première couche contient en poids de 5 à 15% de talc, de 2 à 10% de silice et de 0,01 à 1% d'acide stéarique, par rapport au poids total de la composition.
3. Nouvelle forme selon une des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'âme neutre comprend des adsorbats de fénofibrate et/ou de ses dérivés.



4. Procédé d'obtention de la nouvelle forme galénique selon une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'on prépare au préalable par granulation les granules neutres, qu'on les sèche et les tamise, qu'on imprègne ces granules avec une solution de fénofibrate et/ou de ses dérivés, qu'on enrobe ensuite lesdits granules avec ledit excipient pour la première couche, qu'on répète, si désiré, les opérations d'imprégnation de fénofibrate et d'enrobage, puis qu'on forme l'enveloppe microporeuse par revêtement à l'aide dudit polymère en solution dans un solvant.
5. Médicament caractérisé en ce qu'il comprend la nouvelle forme galénique d'administration du fénofibrate et/ou de ses dérivés sous forme de granules conformes à une des revendications 1 à 3, lesdits granules étant éventuellement mélangés avec des granules neutres non enrobés de polymère afin d'obtenir une concentration prédéterminée en fénofibrate et/ou de ses dérivés.
6. Médicament selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'il se présente sous forme de gélules contenant 200 à 300 mg de fénofibrate.



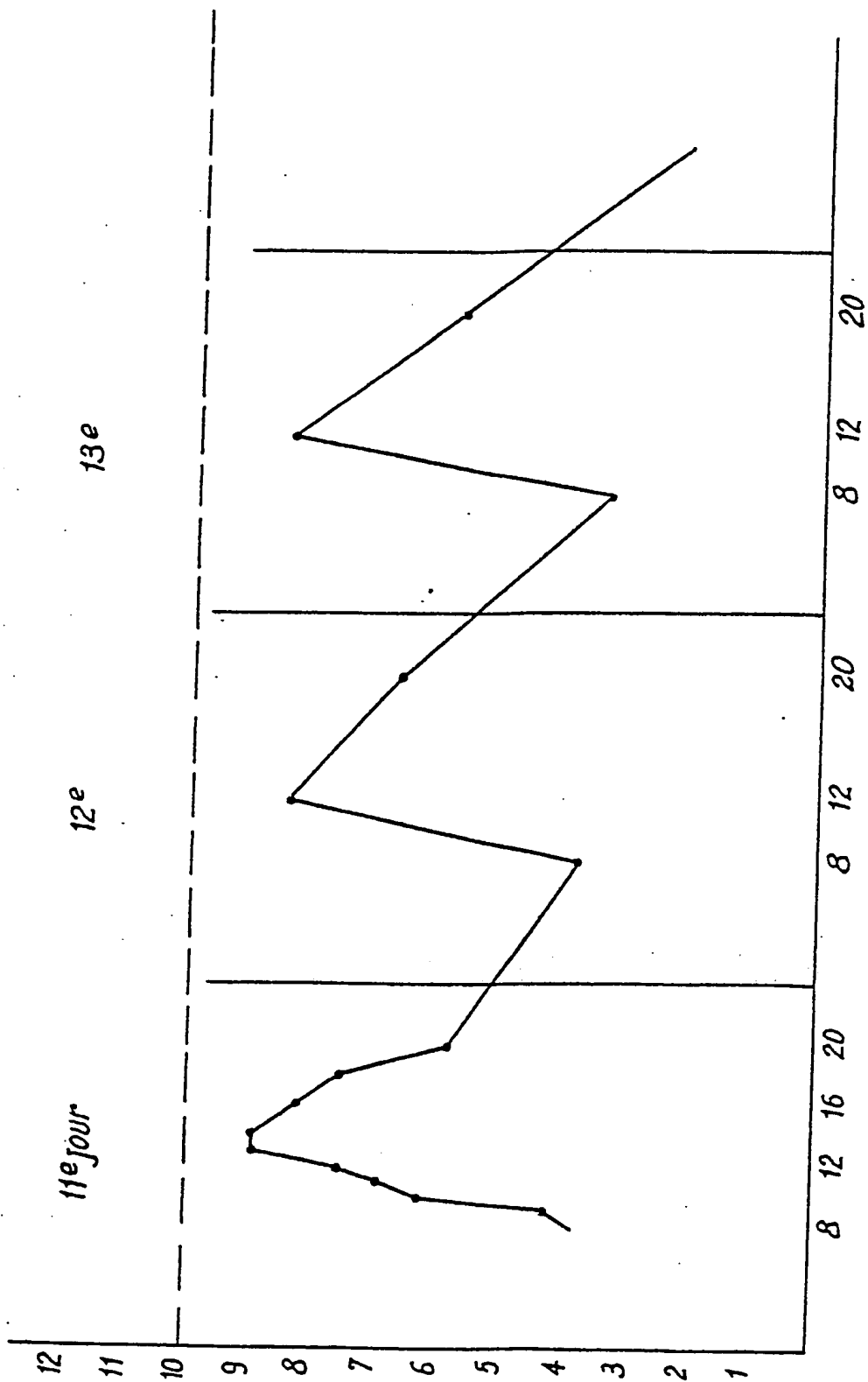
5

NOTE DE L'EDITEUR

Les revendications modifiées n'ont pas été présentées conformément à l'Instruction administrative 205.

En l'absence de toute spécification de la part du déposant, entre les revendications originales et modifiées, ces revendications sont publiées telles que déposées et telles que modifiées.

4/1



FEUILLE DE REMPLACEMENT



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No **PCT/FR 81/00148**

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ¹ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl. ³ A 61 K 9/52; A 61 K 31/22																										
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; margin: 5px 0;">Minimum Documentation Searched ⁴</div> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 25%; border-bottom: 1px solid black;">Classification System ¹</th> <th style="width: 75%; border-bottom: 1px solid black;">Classification Symbols</th> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Int.Cl.³:</td> <td style="padding: 5px;">A 61 K 9/00; A 61 K 31 /00</td> </tr> </table> <div style="text-align: center; border-top: 1px solid black; border-bottom: 1px solid black; margin: 5px 0;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched ⁵</div>			Classification System ¹	Classification Symbols	Int.Cl. ³ :	A 61 K 9/00; A 61 K 31 /00																				
Classification System ¹	Classification Symbols																									
Int.Cl. ³ :	A 61 K 9/00; A 61 K 31 /00																									
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ¹⁴ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%; border-bottom: 1px solid black;">Category [*]</th> <th style="width: 60%; border-bottom: 1px solid black;">Citation of Document, ¹⁵ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷</th> <th style="width: 30%; border-bottom: 1px solid black;">Relevant to Claim No. ¹⁸</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">Arzneimittel-Forschung, vol. 26 , no. 5, 1976, Editio Cantor (Aulendorf, DE): R.R. Brodie et al.: "Antilipidemic Drugs", pages 896-901, see page 897, left-hand column, "3.3. Studies with man", paragraph 2</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">D,Y</td> <td style="padding: 5px;">FR, A, 2157853, (LABORATORIEN FOURNIER) 8 June 1973, see the claims; page 2, lines 26-36</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">FR, A, 2432313, (FOULHOAX) 29 February 1980, see the claims</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-3,5-7, 10,12</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">FR, A, 2313915 (CORNEILLE) 7 January 1977, see the claims</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-3,5-7,10, 12</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">FR, A, 2390959, (PRUGNAUD) 15 December 1978, see claims 5, 10-15</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-3,5-7, 10, 12</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">US, A, 2963402, (NALIN et al.), 6 December 1960, see claims; column 2, line 32 - column 4, line 3</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1-3,5-7,10,12</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">FR, A, 1347413, (ITALNYSCO), 18 November 1963, see the abstract</td> <td style="text-align: center; vertical-align: top; padding: 5px;">1,2</td> </tr> </tbody> </table>			Category [*]	Citation of Document, ¹⁵ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸	Y	Arzneimittel-Forschung, vol. 26 , no. 5, 1976, Editio Cantor (Aulendorf, DE): R.R. Brodie et al.: "Antilipidemic Drugs", pages 896-901, see page 897, left-hand column, "3.3. Studies with man", paragraph 2	1	D,Y	FR, A, 2157853, (LABORATORIEN FOURNIER) 8 June 1973, see the claims; page 2, lines 26-36	1	Y	FR, A, 2432313, (FOULHOAX) 29 February 1980, see the claims	1-3,5-7, 10,12	Y	FR, A, 2313915 (CORNEILLE) 7 January 1977, see the claims	1-3,5-7,10, 12	Y	FR, A, 2390959, (PRUGNAUD) 15 December 1978, see claims 5, 10-15	1-3,5-7, 10, 12	Y	US, A, 2963402, (NALIN et al.), 6 December 1960, see claims; column 2, line 32 - column 4, line 3	1-3,5-7,10,12	Y	FR, A, 1347413, (ITALNYSCO), 18 November 1963, see the abstract	1,2
Category [*]	Citation of Document, ¹⁵ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹⁷	Relevant to Claim No. ¹⁸																								
Y	Arzneimittel-Forschung, vol. 26 , no. 5, 1976, Editio Cantor (Aulendorf, DE): R.R. Brodie et al.: "Antilipidemic Drugs", pages 896-901, see page 897, left-hand column, "3.3. Studies with man", paragraph 2	1																								
D,Y	FR, A, 2157853, (LABORATORIEN FOURNIER) 8 June 1973, see the claims; page 2, lines 26-36	1																								
Y	FR, A, 2432313, (FOULHOAX) 29 February 1980, see the claims	1-3,5-7, 10,12																								
Y	FR, A, 2313915 (CORNEILLE) 7 January 1977, see the claims	1-3,5-7,10, 12																								
Y	FR, A, 2390959, (PRUGNAUD) 15 December 1978, see claims 5, 10-15	1-3,5-7, 10, 12																								
Y	US, A, 2963402, (NALIN et al.), 6 December 1960, see claims; column 2, line 32 - column 4, line 3	1-3,5-7,10,12																								
Y	FR, A, 1347413, (ITALNYSCO), 18 November 1963, see the abstract	1,2																								
<div style="font-size: small;"> [*] Special categories of cited documents: ¹⁵ <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>"A" document defining the general state of the art</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document cited for special reason other than those referred to in the other categories</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"P" document published prior to the international filing date but on or after the priority date claimed</p> <p>"T" later document published on or after the international filing date or priority date and not in conflict with the application, but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance</p> </div> </div> </div>																										
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> Date of the Actual Completion of the International Search ¹ 5 February 1982 (05.02.82) </td> <td style="width: 50%; border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> Date of Mailing of this International Search Report ² 19 February 1982 (19.02.82) </td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> International Searching Authority ¹ European Patent Office </td> <td style="border-bottom: 1px solid black; padding: 5px;"> Signature of Authorized Officer ²⁰ </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search ¹ 5 February 1982 (05.02.82)	Date of Mailing of this International Search Report ² 19 February 1982 (19.02.82)	International Searching Authority ¹ European Patent Office	Signature of Authorized Officer ²⁰																				
Date of the Actual Completion of the International Search ¹ 5 February 1982 (05.02.82)	Date of Mailing of this International Search Report ² 19 February 1982 (19.02.82)																									
International Searching Authority ¹ European Patent Office	Signature of Authorized Officer ²⁰																									

Demand internationale N° PCT/FR 81/00148

Demand internationale N° PCT/FR 81/00148

Formulaire PCT/ISA 2:0 (deuxième feuille) (Octobre 1981)

BAD ORIGINAL

BEST AVAILABLE COPY

III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS (SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICQUÉS SUR LA DEUXIÈME FEUILLE)		
Catégorie *	Identification des documents cités, 1° avec indication, si nécessaire des passages pertinents 1°	N° des revendications visées 1°
Y	FR, A, 2390959 (PRUGNAUD) 15 décembre 1978 voir revendications 5, 10-15 --	1-3, 5-7, 10, 12
Y	US, A, 2963402 (NALIN et al.) 6 décembre 1960, voir revendications; colonne 2, ligne 32 - colonne 4, ligne 3 --	1-3, 5-7, 10, 12
Y	FR, A, 1347413 (ITALNYSCO) 18 novembre 1963, voir le résumé -----	1, 2